

CERTIFICATE OF VERIFICATION

I, Ursula Scherz

of Schlesierstr. 8
81669 München
Germany

state that the attached document is true and complete
translation to the best of my knowledge of German Priority
Document DE 198 59 910.2.

Dated this 27th day of August 2001

Signature of Translator: Ursula Scherz

URSULA SCHERZ

Translator for the English
language duly registered,
commissioned and sworn in
by the München I Regional Court

Übersetzer
Deutsch-Englisch

Certified translation of a priority document

FEDERAL REPUBLIC OF GERMANY

(coat of arms)

**Certification of Priority on the Filing of a Patent
Application**

File No.: 198 59 910.2

Date of Filing: December 23, 1998

Applicant/Patentee: ratiopharm GmbH, Ulm/Germany

Title: Cyclosporin Solution

IPC: A 61 K 38/13

**The attached sheets are a true and exact reproduction of
the original documents of this patent application.**

München, July 19, 2001

German Patent and Trademark Office

The President

Seal:
German Patent and
Trademark Office

by order
(signature)
Agurks

(Name and address of patent attorneys)

5

December 23, 1998

L/T/Me

10

ratiopharm GmbH
D-99070 Ulm

15

Cyclosporin Solution

20

The present invention relates to a cyclosporin solution.

25 Cyclosporins are a known group of cyclic undeca-peptides. Cyclosporin A ($C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$, molecular weight 1202) is used as immunosuppressant pharmaceutical for the treatment of tissue rejection reactions or excessive immunological responses of the body and is
30 commercially available for example as Sandimmun® and Neoral®. Besides cyclosporin A, a number of additional metabolites are known (cyclosporins B-Z), which show a close relationship to cyclosporin A, both structurally and in some cases also in terms of effect.

35

The international nonproprietary name of a cyclosporin used for immunosuppression is ciclosporin.

40 It is additionally known that cyclosporin A has very poor solubility in water. This gives rise to problems

in formulating pharmaceutical preparations of cyclosporin A which can be effectively and rapidly absorbed, because rapid and complete or virtually complete absorption of the active ingredient is an indispensable prerequisite for reliable efficacy for the vital indications such as suppression of tissue rejection after organ transplants. Numerous attempts have been made in the prior art to provide cyclosporin A in a formulation which can be absorbed effectively. Because of the great lipophilia of cyclosporin A, pharmaceutical compositions have been formulated with conventional solid and liquid pharmaceutical carriers, but these often displayed disadvantages, such as inadequate adsorption (Cavanak and Sucker, Formulation of Dosage Forms, Prog. Allergy, 38, 65-72 (1986)), poor tolerability or physical instabilities such as crystallization of the active ingredient. It has also proved to be a disadvantage that the solubility of the active ingredient in the preparation is often low (about 3%), which means that the amount taken for a daily dose of up to 1 g of cyclosporin A is up to 30 g of the formulation.

The patent DE 29 07 460 discloses, for improving the storage and absorption of cyclosporin A, the use of a carrier composed of a polyalkylene glycol triglyceride, of a fatty acid triglyceride and of a monoglyceride or diglyceride. The formulation is used as oral solution, injection solution or capsule contents. Ethanol can be added to promote solubility. The absorption of such as solution is relatively good, but it has the disadvantage that the blood level may vary greatly and depends on food intake.

An improved formulation is described in DE 39 30 928 as so-called microemulsion preconcentrate, which consists of a hydrophilic phase, a lipophilic phase and an emulsifier. The hydrophilic component may be C₁₋₅-alkyl or tetrahydrofurfuryl diether or a partial ether of low

molecular weight mono- or polyoxyalkanediols or 1,2-propylene glycol. The lipophilic component may be a medium chain-length triglyceride. A polyethoxylated vegetable oil, for example, is provided as emulsifier.

5

In a comparative absorption study on beagle dogs there was found to be a 49% improvement in absorption compared with the formulation disclosed in DE 29 07 460.

10

DE 195 21 974 describes a solution of cyclosporin A in a mixture of an emulsifying vitamin E derivative, another emulsifier, such as a polyoxyethylene vegetable oil ester and ethanol. The formulation shows a profile of blood levels in beagle dogs comparable to the formulation of DE 39 30 928.

15

WO 97/35603 describes a microdispersion comprising amorphous cyclosporin A, lower alkanols and polyoxyalkylene emulsifiers as cosolvents.

20

WO 97/07787 discloses a cyclosporin formulation which comprises an alkanol solvent with 2 to 3 carbon atoms and an emulsifier selected from polyoxyethylene alcohols and fatty acid monoesters of ethoxylated C₄₋₆-polyols.

25

There is also a need for a reasonably priced, well tolerated and stable cyclosporin preparation which, in particular, is easy to produce, is readily miscible with water and forms a stable cyclosporin solution therein, which ensures good absorption of the cyclosporin on oral administration, and which can contain cyclosporin in high concentration.

30

35

One object of the present invention is thus to provide a cyclosporin preparation which displays the aforementioned advantages.

It has now been found, surprisingly, that colloidal solutions which are stable in water and which can be diluted with water as desired without precipitation of cyclosporin, are formed from a solution of cyclosporin
5 in exclusively water-miscible excipients only in combination with dexpanthenol, an anionic surfactant and a nonionic surfactant or a mixture of nonionic surfactants.

10 The present invention thus relates to a cyclosporin solution comprising dexpanthenol, an anionic surfactant and a nonionic surfactant or a mixture of nonionic surfactants.

15 Dexpanthenol is the short name for D-(+)-2,4-dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutyramide.

The preferred cyclosporin is cyclosporin A.

20 The cyclosporin solution according to the invention may contain the active ingredient plus dexpanthenol, the anionic surfactant and the nonionic surfactant and, where appropriate, other pharmaceutically acceptable excipients in any desired amount as long as the amount
25 of dexpanthenol, of the anionic surfactant and of the nonionic surfactant is sufficient to form a stable cyclosporin solution. The solution preferably comprises 0.5-2 parts by weight of dexpanthenol, 0.2-1 part by weight of anionic surfactant and 0.5-6 parts by weight
30 of nonionic surfactant or a mixture of nonionic surfactants per part by weight of cyclosporin.

The cyclosporin solution according to the invention comprises more preferably 0.7-1.3 parts by weight, in
35 particular 1 part by weight, of dexpanthenol, 0.3-0.7 part by weight, in particular about 0.5 part by weight, of anionic surfactant and 3-5 parts by weight, in particular about 5 parts by weight, of a mixture of nonionic surfactants per part by weight of cyclosporin.

The cyclosporin solution according to the invention may advantageously additionally comprise a diluent. The diluent reduces the viscosity of the solution. This had
5 the advantage that when the solution is used to fill, for example, soft gelatin capsules, after intake of the capsule the contents escape very rapidly from the opening capsule, and thus good absorption of the active ingredient is ensured.

10

In the case of an oral solution which is diluted in water before administration so that its viscosity is reduced very greatly it is possible to dispense with addition of diluent.

15

If the solution according to the invention is to contain a diluent, the content thereof is advantageously 10-40% by weight, in particular about 20% by weight, based on the total weight of the
20 solution. The preferred diluent is ethanol.

The anionic surfactant which can be used for the solution according to the invention is any conventional pharmaceutically acceptable anionic surfactant. It is
25 also possible to use both an anionic surfactant alone or a mixture of two or more anionic surfactants. Examples of anionic surfactants which can be used according to the invention are alkyl ether sulphates and alkane sulphonates. The preferred anionic
30 surfactant is sodium lauryl sulphate.

The nonionic surfactant which can be used for the solution according to the invention is any conventional, pharmaceutically acceptable nonionic
35 surfactant. It is also possible to use both a nonionic surfactant alone or mixed with other nonionic surfactants, and a mixture of nonionic surfactants is preferred. Examples of nonionic surfactants which can be used according to the invention are glycerol-

polyethylene glycol oxystearate (for example Cremophor RH 40), ethoxylated hydrogenated castor oil and polysorbate 80, a polyoxyethylene (80) sorbitan monooleate which is obtainable under the proprietary name Tween 80. The preferred nonionic surfactants are polysorbate 80 and glycerol-polyethylene glycol oxystearate.

A preferred solution according to the invention consists of about 11% by weight of cyclosporin A, about 11% by weight of dexpanthenol, about 5.6% by weight of anionic surfactant, about 55.6% by weight of a mixture of nonionic surfactants, and about 16.8% by weight of diluent, in particular ethanol. This solution is particularly suitable for filling soft gelatin capsules because, owing to its low viscosity, it escapes very rapidly from the opening capsule and ensures good absorption of the active ingredient.

The combination of dexpanthenol, an anionic surfactant and a nonionic surfactant as solvents for cyclosporin makes available a cyclosporin solution which is readily miscible with water to form a stable aqueous colloidal solution which can be diluted with water as desired without precipitation of cyclosporin. The solution according to the invention is not a microemulsion or microemulsion concentrate and consists exclusively of known pharmaceutical substances. It can be both used to fill capsules and administered in the form of a pleasant-tasting oral solution to the patient.

Compared with the prior art, it was possible owing to the combination of the substances mentioned to dispense with a lipophilic component, which is necessary to form a microemulsion. Completely unexpectedly, dexpanthenol in this case assumes the role of a solubilizer, although it is not a surfactant, resulting in a stable colloidal solution of the cyclosporin in the dissolving medium. The anionic and nonionic surfactants present in

the formulation are unable, either alone or in combination, to dissolve the cyclosporin without precipitation.

5 The surprisingly good dissolving properties of dextranthenol make it possible to increase the cyclosporin concentration in the solution according to the invention compared with the prior art, so that, for example, an increased concentration of active
10 ingredient can be achieved in pharmaceuticals, or the amount of solution to be administered can be reduced. It is thus possible to produce, for example, smaller capsules which can be taken more easily by the patient.

15 The present invention thus also relates to an oral pharmaceutical which comprises a cyclosporin solution described above.

Such a pharmaceutical preferably comprises capsules
20 filled with the solution. Soft gelatin capsules are particularly preferred. On examination of the rate of dissolution in media of various pH values as are typical of the gastrointestinal tract, there was found to be substantially pH-independent release of active
25 ingredient from the capsules.

In another embodiment, the pharmaceutical comprising the solution according to the invention is in the form of an oral solution which, besides the cyclosporin
30 solution according to the invention, may contain other conventional, pharmaceutically acceptable additives and, for example, flavourings and colourings and which can be diluted, for example with water, to the required concentration before intake thereof. The cyclosporin
35 solution according to the invention is thus also suitable for easy production of a stable aqueous pleasant-tasting oral solution which can easily be administered to the patient.

The necessary cyclosporin levels in the blood are reached very rapidly and reliably after administration of a pharmaceutical according to the invention, and the uniformity of the levels in the blood is greater than
5 after administration of the commercially available product Neoral®.

The described solution can be administered in the form of a diluted aqueous solution for intake or as a
10 single-dose drug form, for example in the form of a capsule. A capsule may contain, for example, a single dose of 100 mg of cyclosporin.

A preferred embodiment of the pharmaceutical according
15 to the invention accordingly comprises soft gelatin capsules which each contain a solution according to the invention composed of about 100 mg of cyclosporin A, about 100 mg of dexpantenol, about 50 mg of sodium lauryl sulphate, about 100 mg of polysorbate 80, about
20 400 mg of glycerol-polyethylene glycol oxystearate and about 150 mg of ethanol.

The pharmaceutical according to the invention is particularly suitable for immunosuppression.
25

The following examples are intended to explain the present invention in detail.

Example 1

30 This example shows the production of a cyclosporin solution according to the invention and of a pharmaceutical according to the invention in the form of soft gelatin capsules.

35 Soft gelatin capsules with a filling of the following composition were produced:

Cyclosporin A	100 mg
Dexpanthenol	100 mg
Sodium lauryl sulphate (anionic surfactant)	50 mg
Polysorbate 80 (nonionic surfactant)	100 mg
Glycerol-polyethylene glycol oxystearate (nonionic surfactant)	400 mg
Ethanol (diluent)	150 mg

The cyclosporin A was dissolved in ethanol. Separately from this, sodium lauryl sulphate, dexpanthenol, polysorbate 80 and glycerol polyethylene glycol oxystearate were heated gently to produce a clear solution. The two solutions were mixed homogeneously and then used to fill soft gelatin capsules.

10

Example 2

An absorption study was carried out on six beagle dogs with the capsules produced in Example 1. Each dog was given a 100 mg cyclosporin A capsule in a crossover test comparing with Neoral® (composition: cyclosporin A, ethanol, glycerol, corn oil mono-di-tri-glycerides, propylene glycol, macrogol-glycerol hydroxystearate, alpha-tocopherol) and blood samples were taken after 0.5, 1.0, 1.5 and 2.0 hours. The cyclosporin A levels in the samples of blood taken were determined using a commercially available enzyme immunoassay. The following table indicates in each case the means with standard deviations resulting from the curves of levels in the blood.

Table

Product	Level in the blood ng/ml	Standard deviation ng/ml
Neoral		
0.5 h	457.92	337.28
1.0 h	1222.83	406.48
1.5 h	1616.67	393.71
2.0 h	1432.33	243.08
Test formulation		
0.5 h	435.67	332.11
1.0 h	1201.5	328.79
1.5 h	1398.17	239.36
2.0 h	1170.67	111.88

5 The example shows that the necessary levels in the blood are reached very rapidly and reliably after administration of the cyclosporin solution according to the invention in the form of a capsule, and the uniformity of the levels in the blood is greater than after administration of the comparison product.

Patent Claims

1. Cyclosporin solution comprising dextranthenol, an
5 anionic surfactant and a nonionic surfactant or a
mixture of nonionic surfactants.
2. Cyclosporin solution according to Claim 1, in
10 which the cyclosporin is cyclosporin A.
3. Cyclosporin solution according to any of the
preceding claims, wherein the solution comprises
0.5-2 parts by weight of dextranthenol, 0.2-1 part
15 by weight of anionic surfactant and 0.5-6 parts by
weight of nonionic surfactant or a mixture of
nonionic surfactants per part by weight of
cyclosporin.
4. Cyclosporin solution according to any of the
20 preceding claims, which additionally comprises a
diluent.
5. Cyclosporin solution according to Claim 4, in
25 which the diluent content is 10-40% by weight
based on the total weight of the solution.
6. Cyclosporin solution according to Claim 4 or 5, in
which the diluent is ethanol.
- 30 7. Cyclosporin solution according to any of the
preceding claims, in which the anionic surfactant
is sodium lauryl sulphate.
8. Cyclosporin solution according to any of the
35 preceding claims, in which the nonionic surfac-
tants are polysorbate 80 and glycerol-polyethylene
glycol oxystearate.

9. Cyclosporin solution according to any of Claims 4-8, consisting of about 11% by weight of cyclosporin A, about 11% by weight of dextranthenol, about 5.6% by weight of anionic surfactant, about 55.6% by weight of a mixture of nonionic surfactants and about 16.8% by weight of a diluent, in particular ethanol.
5
10. Oral pharmaceutical comprising a solution according to any of Claims 1-9.
10
11. Pharmaceutical according to Claim 10, wherein the solution is used to fill capsules.
12. Pharmaceutical according to Claim 11, wherein the capsules are soft gelatin capsules.
15
13. Pharmaceutical according to Claim 10, wherein the solution is in the form of an oral solution.
20
14. Use of a solution according to any of Claims 1-9 for producing a stable aqueous colloidal cyclosporin solution.
15. Use of a solution according to any of Claims 1-9 for producing an oral pharmaceutical for immunosuppression.
25

Abstract

Cyclosporin solution

The invention relates to a cyclosporin solution which contains dexpanthenol as solubilizer and which forms stable colloidal solutions in water which can be diluted with water as desired without precipitation of the cyclosporin.



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 198 59 910.2
Anmeldetag: 23. Dezember 1998
Anmelder/Inhaber: ratiopharm GmbH,
Ulm/DE
Bezeichnung: Cyclosporin-Lösung
IPC: A 61 K 38/13

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 19. Juli 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A large, stylized handwritten signature in black ink, likely belonging to the President of the German Patent and Trade Mark Office.

Agurks

DERER, KELLER & RIEDERER

ntanwälte - European Patent Attorn ys

DR. VAN DER WERTH
(1934 - 1974)

DR. FRANZ LEDERER
Dipl.-Chem. München

DR. GÜNTER KELLER
Dipl.-Biol. München

DR. MICHAEL BEST
Dipl.-Chem. München

ANTON FRH. RIEDERER v. PAAR
Dipl.-Ing. Landshut

80538 MÜNCHEN

Prinzregentenstraße 16

Telefon (089) 21 23 99 0

Telefax (089) 21 23 99 22

E-Mail lederer_keller@compuserve.com

23. Dezember 1998
L/T/Me

ratiopharm GmbH

D-89070 Ulm

Cyclosporin-Lösung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Cyclosporin-Lösung.

Cyclosporine sind eine bekannte Gruppe cyclischer Dekapeptide. Cyclosporin A ($C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$, Molekulargewicht 1202) findet Anwendung als immunsupprimierendes Arzneimittel zur Behandlung von Gewebeabstoßungsreaktionen oder überschießenden Immunreaktionen des Körpers und ist beispielsweise als Sandimmun[®] und Neoral[®] im Handel erhältlich. Neben Cyclosporin A sind eine Reihe von Nebenmetaboliten bekannt (Cyclosporine B-Z), die strukturell und zum Teil auch wirkungsmäßig eine nahe Verwandtschaft zu Cyclosporin A aufweisen.

Der internationale Freiname für ein zur Immunsuppression verwendetes Cyclosporin ist Ciclosporin.

ist darüber hinaus bekannt, daß Cyclosporin A in Wasser sehr schlecht löslich ist. Hieraus ergibt sich die Problematik der Formulierung von gut und schnell absorbierbaren pharmazeutischen Cyclosporin A-Zubereitungen, da die schnelle vollständige oder nahezu vollständige Absorption des Wirkstoffs eine unabdingbare Voraussetzung für eine verlässige Wirksamkeit bei den lebenswichtigen Indikationen der Unterdrückung der Gewebeabstoßung nach Organtransplantationen ist. Im Stand der Technik wurden zahlreiche Versuche unternommen, Cyclosporin A in einer gut absorbierbaren Formulierung zur Verfügung zu stellen. Aufgrund der großen Lipophilie des Cyclosporin A wurden pharmazeutische Zusammensetzungen mit üblichen festen und flüssigen pharmazeutischen Trägerstoffen formuliert, die jedoch oft Nachteile, wie eine unzureichende Resorption (Cavanak und Tucker, Formulation of Dosage Forms, Prog. Allergy, 38, 65-72 1986)), eine schlechte Verträglichkeit oder physikalische Instabilitäten wie ein Auskristallisieren des Wirkstoffes aufwiesen. Auch erwies es sich als nachteilig, daß die Löslichkeit des Wirkstoffes in der Zubereitung vielfach gering ist (ca. 3%), was bei einer täglichen Dosis von bis zu 1 g Cyclosporin A eine Einnahmemenge von bis zu 30 g der Formulierung bedeutet.

Das Patent DE 29 07 460 offenbart zur Lagerungs- und Resorptionsverbesserung von Cyclosporin A den Einsatz eines Trägerstoffs aus einem Polyalkylenglycol-Triglycerid, einem Fettsäuretriglycerid und einem Mono- oder Diglycerid. Die Formulierung findet als Trinklösung, Injektionslösung oder Einspritzung Verwendung. Zur Löslichkeitsförderung kann Ethanol zugesetzt werden. Eine solche Lösung wird relativ gut resorbiert, jedoch mit dem Nachteil, daß der Blutspiegel sehr stark variieren kann und von der Nahrungsmittelaufnahme abhängig ist.

Die verbesserte Formulierung wird in DE 39 30 928 als genanntes Mikroemulsionsvorkonzentrat beschrieben, das aus einer hydrophilen Phase, einer lipophilen Phase und einem Emulgator besteht. Die hydrophile Komponente kann ein C₁₋₅-alkyl- oder Tetrahydrofurfuryldiether oder ein Partialether oder ein niedermolekularer Mono- oder Polyoxyalkandiol oder 1,2-Propylenglycol sein. Die lipophile Komponente kann ein mittelkettiges Triglycerid sein. Als Emulgator wird z.B. ein lyethoxyliertes Pflanzenöl vorgesehen.

Bei einer vergleichenden Absorptionsstudie an Beagle Hunden wurde eine 49%-ige Verbesserung der Absorption im Vergleich zu der in dem DE 29 07 460 offenbarten Formulierung gefunden worden.

Die DE 195 21 974 beschreibt eine Lösung von Cyclosporin A in einer Mischung aus einem emulgierenden Vitamin E-Derivat, einem weiteren Emulgator, wie einem Polyoxyethylen-Pflanzenölester und Ethanol. Die Formulierung zeigt einen zur Formulierung der DE 39 30 928 vergleichbaren Blutspiegelverlauf in Beagle Hunden.

Die WO 97/35603 beschreibt eine Mikrodispersion, umfassend Cyclosporin A, niedere Alkanole und Polyoxyalkylenemulgatoren als Co-Lösungsmittel.

Die WO 97/07787 offenbart eine Cyclosporinformulierung, die ein Alkanollösungsmittel mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen und einen Emulgator umfaßt, ausgewählt aus Polyoxyethylenalkoholen und Fettsäuremonoestern von ethoxylierten C₄₋₆-Polyolen.

Es besteht weiterhin ein Bedürfnis nach einer preiswerten, gut verträglichen und stabilen Cyclosporin-Zubereitung, die insbesondere leicht herstellbar ist, die leicht mit Wasser mischbar ist und darin eine stabile Cyclosporin-Lösung bildet, die bei oraler Applikation eine gute Resorption des

Cyclosporins gewährleistet und die Cyclosporin in hoher Konzentration enthalten kann.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht somit darin, eine Cyclosporin-Zubereitung zur Verfügung zu stellen, die die vorstehend genannten Vorteile aufweist.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß eine Lösung von Cyclosporin in ausschließlich wassermischbaren Hilfsstoffen nur in Kombination mit Dexpanthenol, einem anionischen Tensid und einem nichtionischen Tensid oder einer Mischung nichtionischer Tenside in Wasser stabile kolloidale Lösungen bildet, die beliebig mit Wasser verdünnbar sind, ohne daß das Cyclosporin fäzipitiert.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit eine Cyclosporin-Lösung, umfassend Dexpanthenol, ein anionisches Tensid und ein nichtionisches Tensid oder eine Mischung nichtionischer Tenside.

Dexpanthenol ist die Kurzbezeichnung für D-(+)-2,4-Dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutyramid.

Das bevorzugte Cyclosporin ist Cyclosporin A.

Die erfindungsgemäße Cyclosporin-Lösung kann den Wirkstoff sowie Dexpanthenol, das anionische Tensid und das nichtionische Tensid sowie gegebenenfalls weitere pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe in beliebigen Mengen enthalten, sofern die Menge an Dexpanthenol, dem anionischen Tensid und dem nichtionischen Tensid ausreicht, um eine stabile Cyclosporin-Lösung zu bilden. Bevorzugt umfaßt die Lösung pro Gewichtsteil Cyclosporin 0,5-2 Gewichtsteile Dexpanthenol, 0,2-1 Gewichtsteil anionisches Tensid und 0,5-6 Gewichtsteile nichtionisches Tensid oder einer Mischung nichtionischer Tenside.

sonders bevorzugt umfaßt die erfindungsgemäße Cyclosporin-Lösung pro Gewichtsteil Cyclosporin 0,7-1,3 Gewichtsteile, insbesondere etwa 1 Gewichtsteil Dexpanthenol, 0,3-0,7 Gewichtsteile, insbesondere etwa 0,5 Gewichtsteile anionisches Tensid und 3-5 Gewichtsteile, insbesondere etwa 5 Gewichtsteile eines Gemisches nichtionischer Tenside.

vorteilhaft kann die erfindungsgemäße Cyclosporin-Lösung zusätzlich ein Verdünnungsmittel umfassen. Durch das Verdünnungsmittel wird die Viskosität der Lösung reduziert. Dies hat den Vorteil, daß bei Abfüllung der Lösung beispielsweise in Weichgelantinekapseln nach der Einnahme der Kapsel deren Inhalt sehr schnell aus der sich öffnenden Kapsel austritt und somit eine gute Resorption des Wirkstoffs gewährleistet ist.

Bei einer Trinklösung, die vor der Applikation in Wasser verdünnt wird, so daß deren Viskosität sehr stark reduziert wird, kann auf einen Verdünnungsmittelzusatz verzichtet werden.

Wenn die erfindungsgemäße Lösung ein Verdünnungsmittel enthalten soll, beträgt dessen Gehalt vorteilhaft 10-40 Gew.-%, insbesondere etwa 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Lösung. Das bevorzugte Verdünnungsmittel ist Ethanol.

Als anionisches Tensid kann jedes herkömmliche, pharmazeutisch verträgliche anionische Tensid für die erfindungsgemäße Lösung verwendet werden. Auch kann sowohl ein anionisches Tensid alleine oder eine Mischung aus zwei oder mehr anionischen Tensiden verwendet werden. Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare anionische Tenside sind Alkylethersulfate und Alkylsulfonate. Das bevorzugte anionische Tensid ist Natriumlaurylsulfat.

Als nichtionisches Tensid kann jedes herkömmliche, pharmazeutisch verträgliche nichtionische Tensid für die

erfindungsgemäße Lösung verwendet werden. Auch kann sowohl ein anionisches Tensid alleine oder in Mischung mit anderen anionischen Tensiden verwendet werden, wobei eine Mischung anionischer Tenside bevorzugt wird. Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare nichtionische Tenside sind Glycerin-Polyethylenglycoloxystearat (z.B. Cremophor RH 40), hydroxyliertes hydriertes Ricinusöl und Polysorbat 80, ein Polyoxyethylen (80) sorbitanmonooleat, das unter dem Handelsnamen Tween 80 erhältlich ist. Die bevorzugten anionischen Tenside sind Polysorbat 80 und Glycerin-Polyethylenglycoloxystearat.

Eine bevorzugte erfindungsgemäße Lösung besteht aus etwa 11 Gew.-% Cyclosporin A, etwa 11 Gew.-% Dexpanthenol, etwa 5,6 Gew.-% anionischem Tensid, etwa 55,6 Gew.-% einer Mischung anionischer Tenside, und etwa 16,8 Gew.-% Verdünnungsmittel, insbesondere Ethanol. Diese Lösung eignet sich besonders zum Befüllen in Weichgelantinekapseln, da sie aufgrund ihrer niedrigen Viskosität sehr schnell aus der sich öffnenden Kapsel austritt und eine gute Resorption des Wirkstoffs gewährleistet.

Durch die Kombination von Dexpanthenol, einem anionischen Tensid und einem nichtionischen Tensid als Lösungsmittel für Cyclosporin wird eine Cyclosporin-Lösung zur Verfügung gestellt, die sich leicht mit Wasser mischt und dabei eine klärbare, stabile, kolloidale Lösung bildet, die beliebig mit Wasser verdünnbar ist, ohne daß Cyclosporin präzipitiert. Die erfindungsgemäße Lösung stellt keine Mikroemulsion oder Mikroemulsionskonzentrat dar und besteht ausschließlich aus bekannten pharmazeutischen Stoffen. Sie kann sowohl in Kapseln befüllt als auch in Form einer gut schmeckenden Trinklösung dem Patienten verabreicht werden.

Im Vergleich zum Stand der Technik konnte durch die Kombination der genannten Stoffe auf eine lipophile Komponente, die zur Bildung einer Mikroemulsion notwendig ist, verzichtet werden.

Überraschend übernimmt hier Dexpanthenol, obwohl es kein Tensid ist, die Rolle eines Lösungsvermittlers, der eine stabile kolloidale Lösung des Cyclosporins im Auflösungsmedium ergibt. Weder die in der Formulierung enthaltenen anionischen und nichtionischen Tenside alleine noch in ihrer Kombination sind in der Lage, das Cyclosporin ohne Präzipitation zu lösen.

Durch die überraschend guten Lösungseigenschaften des Dexpanthenol kann die Cyclosporin-Konzentration der erfindungsgemäßen Lösung im Vergleich zum Stand der Technik erhöht werden, so daß beispielsweise in Arzneimitteln eine erhöhte Wirkstoffkonzentration erreicht werden kann oder die zu verabreichende Menge der Lösung verringert werden kann. Damit können beispielsweise kleinere, für den Patienten leichter einzunehmende Kapseln hergestellt werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit auch ein orales Arzneimittel, das eine vorstehend beschriebene Cyclosporin-Lösung umfaßt.

Bevorzugt handelt es sich bei einem solchen Arzneimittel um Kapseln, in die die Lösung abgefüllt ist. Besonders bevorzugt sind Weichgelantinekapseln. Bei Überprüfung der Auflösungs geschwindigkeit in Medien verschiedener pH-Werte, wie sie für den Magen-Darm-Trakt typisch sind, wurde eine weitgehend pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung aus den Kapseln gefunden.

In einer anderen Ausführungsform liegt das die erfindungsgemäße Lösung umfassende Arzneimittel als Trinklösung vor, die neben der erfindungsgemäßen Cyclosporin-Lösung weitere übliche, pharmazeutisch verträgliche Zusatzstoffe sowie beispielsweise Geschmacks- und Farbstoffe enthalten kann und die vor ihrer Einnahme beispielsweise mit Wasser auf die gewünschte Konzentration verdünnt werden kann. Die erfindungsgemäße

Cyclosporin-Lösung eignet sich somit auch zur leichten Herstellung einer stabilen, wäßrigen, gut schmeckenden Trinklösung, die dem Patienten leicht verabreicht werden kann.

Nach Applikation eines erfindungsgemäßen Arzneimittels werden sehr schnell und zuverlässig die notwendigen Cyclosporin-Blutspiegel erreicht, wobei die Gleichmäßigkeit der Blutspiegel höher ist als nach Applikation des im Handel erhältlichen Präparats Neoral®.

Die beschriebene Lösung kann in Form einer verdünnten, wäßrigen Lösung zum Einnehmen oder als einzeln dosierte Arzneiform, z.B. in der Ausführung als Kapsel appliziert werden. Beispielsweise kann eine Kapsel eine Einzeldosis von 100 mg Cyclosporin enthalten.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Arzneimittels handelt es sich demnach um Weichgelantinekapseln, die jeweils eine erfindungsgemäße Lösung aus etwa 100 mg Cyclosporin A, etwa 100 mg Dexpanthenol, etwa 50 mg Natriumlaurylsulfat, etwa 100 mg Polysorbat 80, etwa 400 mg Glycerin-Polyethylenglyceroloxystearat und etwa 150 mg Ethanol enthalten.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel eignet sich insbesondere zur Immunsupprimierung.

Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern.

Beispiel 1

Dieses Beispiel zeigt die Herstellung einer erfindungsgemäßen Cyclosporin-Lösung und eines erfindungsgemäßen Arzneimittels in Form von Weichgelantinekapseln.

Es wurden Weichgelantinekapseln mit einer Füllung folgender Zusammensetzung hergestellt:

Cyclosporin A	100 mg
Dexpanthenol	100 mg
Natriumlaurylsulfat (anionisches Tensid)	50 mg
Polysorbat 80 (nichtionisches Tensid)	100 mg
Glycerin-Polyethylenglycoloxystearat (nichtionisches Tensid)	400 mg
Ethanol (Verdünnungsmittel)	150 mg

Das Cyclosporin A wurde in Ethanol gelöst. Separat davon wurden Natriumlaurylsulfat, Dexpanthenol, Polysorbat 80 und Glycerin-Polyethylenglycoloxystearat unter leichtem Erwärmen klar gelöst. Beide Lösungen wurden homogen gemischt und anschließend in Weichgelantinekapseln abgefüllt.

Beispiel 2

Mit den in Beispiel 1 hergestellten Kapseln wurde eine Absorptionsstudie an sechs Beagle Hunden durchgeführt. Je Hund wurde eine Kapsel à 100 mg Cyclosporin A im cross-over Versuch im Vergleich zu Neoral[®] (Zusammensetzung: Cyclosporin A, Ethanol, Glycerin, Maisöl-mono-di-tri-glyceride, Propylenglycol, Macrogol-Glycerolhydroxystearat, alpha-Tocopherol) appliziert und nach 0,5, 1,0, 1,5 und 2,0 Stunden wurden Blutproben entnommen. Die Cyclosporin A-Blutspiegel der entnommenen Proben wurden mittels eines handelsüblichen Enzymimmunoassays bestimmt. In der folgenden Tabelle sind jeweils die sich aus den Blutspiegelkurven ergebenden Mittelwerte mit den Standardabweichungen angegeben.

Tabelle

Präparat	Blutspiegel ng/ml	Standardabweichung ng/ml
Neoral		
0,5 h	457,92	337,28
1,0 h	1222,83	406,48
1,5 h	1616,67	393,71
2,0 h	1432,33	243,08
Testformulierung		
0,5 h	435,67	332,11
1,0 h	1201,5	328,79
1,5 h	1398,17	239,36
2,0 h	1170,67	111,88

Das Beispiel zeigt, daß nach der Applikation der erfindungsgemäßen Cyclosporin-Lösung in Form einer Kapsel sehr schnell und zuverlässig die notwendigen Blutspiegel erreicht werden, wobei die Gleichmäßigkeit der Blutspiegel höher als nach Applikation des Vergleichspräparats ist.

ratiopharm GmbH

Patentansprüche

1. Cyclosporin-Lösung, umfassend Dexpanthenol, ein anionisches Tensid und ein nichtionisches Tensid oder eine Mischung nichtionischer Tenside.
2. Cyclosporin-Lösung nach Anspruch 1, worin das Cyclosporin Cyclosporin A ist.
3. Cyclosporin-Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Lösung pro Gewichtsteil Cyclosporin 0,5-2 Gewichtsteile Dexpanthenol, 0,2-1 Gewichtsteil anionisches Tensid und 0,5-6 Gewichtsteile nichtionisches Tensid oder einer Mischung nichtionischer Tenside umfaßt.
4. Cyclosporin-Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die zusätzlich ein Verdünnungsmittel umfaßt.
5. Cyclosporin-Lösung nach Anspruch 4, worin der Verdünnungsmittelgehalt 10-40 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Lösung beträgt.
6. Cyclosporin-Lösung nach Anspruch 4 oder 5, worin das Verdünnungsmittel Ethanol ist.
7. Cyclosporin-Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin das anionische Tensid Natriumlaurylsulfat ist.
8. Cyclosporin-Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die nichtionischen Tenside Polysorbat 80 und Glycerin-Polyethylenglycoloxystearat sind.
9. Cyclosporin-Lösung nach einem der Ansprüche 4-8, bestehend aus etwa 11 Gew.-% Cyclosporin A, etwa 11 Gew.-% Dexpanthenol, etwa 5,6 Gew.-% anionischem Tensid, etwa 55,6 Gew.-% einer

Mischung nichtionischer Tenside und etwa 16,8 Gew.-% ines Verdünnungsmittels, insbesondere Ethanol.

10. Orales Arzneimittel, umfassend eine Lösung nach einem der Ansprüche 1-9.

11. Arzneimittel nach Anspruch 10, wobei die Lösung in Kapseln abgefüllt ist.

12. Arzneimittel nach Anspruch 11, wobei die Kapseln Weichgelantinekapseln sind.

13. Arzneimittel nach Anspruch 10, wobei die Lösung in Form einer Trinklösung vorliegt.

14. Verwendung einer Lösung nach einem der Ansprüche 1-9 zur Herstellung einer stabilen, wäßrigen, kolloidalen Cyclosporin-Lösung.

15. Verwendung einer Lösung nach einem der Ansprüche 1-9 zur Herstellung eines oralen Arzneimittels zur Immunsupprimierung.

ratiofarm GmbH

Zusammenfassung

Cyclosporin-Lösung

Die Erfindung betrifft eine Cyclosporin-Lösung, die Dexpanthenol als Lösungsvermittler enthält und die in Wasser stabile kolloidale Lösungen bildet, die beliebig mit Wasser verdünnbar sind, ohne daß das Cyclosporin präzipitiert.